



QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-129404

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TÍTULO: METANOSULFONATO DE 4-[(3-
FLUOROFENOXI)FENILMETIL]PIPERIDINA: USOS, PROCEDIMIENTOS DE
SÍNTESIS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

SOLICITANTE: FAES FARMA, S.A.

DIRECCIÓN: Rodríguez Arias, 20, E-48011 Bilbao - Vizcaya, España

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 03 Diciembre de 2008



No. 08-129404- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 16:38:06 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000199

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: FAES FARMA, S.A.

Dirección: Rodríguez Arias, 20, E-48011
Bilbao - Vizcaya

Nacionalidad o Domicilio: Española
Lugar de Constitución: España

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/053582

Fecha Abril 12, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/131846

Fecha Noviembre 22, 2007

6

Título (54) METANOSULFONATO DE 4-[(3-
FLUOROFENOXI)FENILMETIL]PIPERIDINA: USOS, PROCEDIMIENTOS DE
SÍNTESIS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Clasificación Internacional (51) C07D 211/22, A61K 31/4465, A61P 25/00

Prioridad
SI ☒ **NO** ☐

(33) País de Origen

EP

US

(32) Fecha

Mayo 12, 2006

Julio 13, 2006

(31) Número de Solicitud

06380112.0

11/486,350

9

Comprobante de pago No. 08-93,292

Fecha Diciembre 1 de 2008

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/053582

1. **Aurelio ORJALES VENERO,**
Máximo Aguirre, 14,
E-48940 Leioa - Vizcaya
España
Nacionalidad: Española
2. **Ramón MOSQUERA PESTAÑA,**
Máximo Aguirre, 14,
E-48940 Leioa - Vizcaya
España
Nacionalidad: Española
3. **M^a Carmen PUMAR DURÁN,**
Máximo Aguirre, 14,
E-48940 Leioa - Vizcaya
España
Nacionalidad: Española
4. **Antonio TOLEDO AVELLO,**
Máximo Aguirre, 14,
E-48940 Leioa - Vizcaya
España
Nacionalidad: Española
5. **Gonzalo CANAL MORI,**
Máximo Aguirre, 14,
E-48940 Leioa - Vizcaya
España
Nacionalidad: Española
6. **Maravillas BORDELL MARTÍN,**
Máximo Aguirre, 14,
E-48940 Leioa - Vizcaya
España
Nacionalidad: Española

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-129404- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 16:38:06 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,292
 FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14443601	01/12/2008	4,457,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

9 QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 November 2007 (22.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/131846 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 211/22 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)

(ES). BORDELL MARTÍN, Maravillas [ES/ES]; Máximo Aguirre, 14, E-48940 Leioa - Vizcaya (ES).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/053582

(74) Agent: ARIAS SANZ, Juan; ABG Patentes, S.L., Orense, 68 7th floor, E-28020 Madrid (ES).

(22) International Filing Date: 12 April 2007 (12.04.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06380112.0 12 May 2006 (12.05.2006) EP
11/486.350 13 July 2006 (13.07.2006) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): FAES FARMA, S.A. [ES/ES]; Rodríguez Arias, 20, E-48011 Bilbao - Vizcaya (ES).

(72) Inventors; and

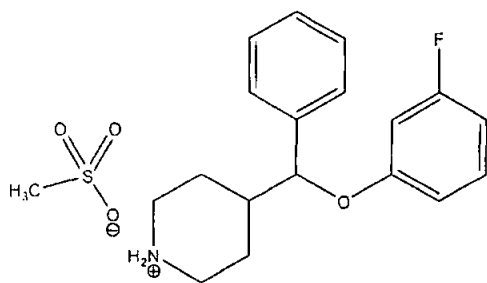
(75) Inventors/Applicants (for US only): ORJALES VENERO, Aurelio [ES/ES]; Máximo Aguirre, 14, E-48940 Leioa - Vizcaya (ES). MOSQUERA PESTAÑA, Ramón [ES/ES]; Máximo Aguirre, 14, E-48940 Leioa - Vizcaya (ES). PUMAR DURÁN, M^a Carmen [ES/ES]; Máximo Aguirre, 14, E-48940 Leioa - Vizcaya (ES). TOLEDO AVELLO, Antonio [ES/ES]; Máximo Aguirre, 14, E-48940 Leioa - Vizcaya (ES). CANAL MORI, Gonzalo [ES/ES]; Máximo Aguirre, 14, E-48940 Leioa - Vizcaya

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-[(3-FLUOROPHENOXY)PHENYLMETHYL]PIPERIDINE METHANESULFONATE: USES, PROCESS OF SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS



(I)

(57) Abstract: The present patent application is directed to 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl] piperidine methanesulfonic acid salt (formula I), its synthesis and use in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a serotonin and/or norepinephrine mediated disease or condition. The present invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising the same.

WO 2007/131846 A1

4-[(3-FLUOROPHENOXY)PHENYLMETHYL]PIPERIDINE
METHANESULFONATE: USES, PROCESS OF SYNTHESIS AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

5 FIELD OF THE INVENTION

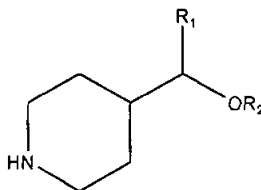
The present invention refers to a 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine salt, its use, method of synthesis and compositions comprising the same.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 In recent years, selective serotonin (5-HT) reuptake inhibitors (SSRIs) such as fluoxetine, citalopram, sertraline or paroxetine have been used for treating depression and other central nervous system disorders. Potential therapeutic applications of these compounds are treatment of nervous bulimia, alcohol addiction, anxiety, obsessive-compulsive disorders, depression, panic, pain, pre-menstrual syndrome and social
15 phobia, as well as migraine prophylaxis.

On the other hand, dual serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors (SNRIs) have been proposed to have a higher efficacy and/or faster onset of action than previously available medicaments in the treatment of depression.

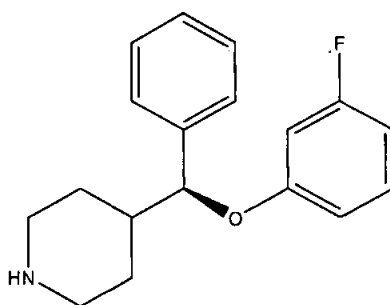
Patent US 6,518,284 B2 and patent application EP1002794 in the name of FAES
20 S.A. describe 4-substituted piperidines having the formula



wherein R₁ and R₂ are non-substituted aryl radicals or aryl radicals mono- or poly-substituted with halogen (fluorine, chlorine, bromine, iodine), alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, benzoyl, phenyl, nitro, amino, aminoalkyl, aminoaryl
25 and carbonylamino, and their pharmaceutically acceptable salts with inorganic acids and organic acids. Said compounds are described as excellent active substances for treating central nervous system disorders such as nervous bulimia, obsessive-compulsive disorders, alcohol addiction, anxiety, panic, pain, pre-menstrual syndrome, social
30 phobia, migraine prophylaxis and, particularly, depression. US 6,518,284 B2 and

EP1002794 also describe the synthesis and use of pharmaceutically acceptable salts of said compounds with inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, nitric, sulphuric and phosphoric; and with organic acids such as acetic, fumaric, tartaric, oxalic, citric, p-toluenesulfonic and methanesulfonic acid. A number of salts of said
5 compounds are disclosed in US 6,518,284 B2 and EP1002794.

Artaiz, I.; Zazpe, A.; Innerarity, A.; del Olmo, E.; Díaz, A.; Ruiz-Ortega, J.A.; Castro, E.; Pena, R.; Labeaga, L.; Pazos, A. and Orjales, A., *Psychopharmacology*, **2005**, 182(3), 400-413 describes the biochemical, electrophysiological and behavioural assays as antidepressant of (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine which is
10 also known as F-98214-TA.



(S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine

15 (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine inhibits the uptake of 5-HT and NE into rat brain synaptosomes (IC_{50} = 1.9 and 11.2 nM, respectively) and decreases the electrical activity of dorsal raphe serotonergic neurones (ED_{50} = 530.3 microg/kg). In acute behavioural assays in mice, orally administered (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine potentiates the 5-hydroxytryptophan (5-HTP)-
20 induced syndrome [minimal effective dose (MED) = 10 mg/kg], antagonizes the hypothermia induced by a high dose of apomorphine (ED_{50} = 2 mg/kg) and reduces the immobility in the tail suspension test (MED = 10 mg/kg). (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine also decreases the immobility in the forced swimming test in mice and rats (30 mg/kg, p.o.). Chronic administration of (S)-4-[(3-
25 fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine (14 days, 30 mg kg⁻¹ day⁻¹, p. o.) attenuates the hyperactivity induced by olfactory bulbectomy in rats, confirming its antidepressant-like properties. The same dosage regimen significantly increases the social interaction time in rats. Said document also proves that (S)-4-[(3-

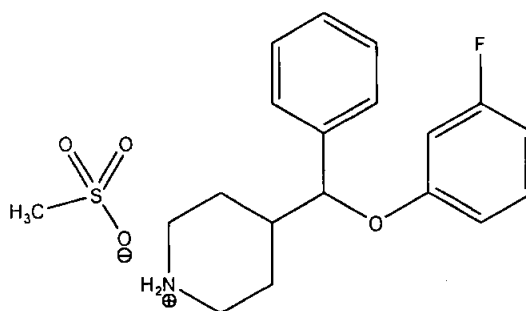
fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine is more potent than fluoxetine, venlafaxine and desipramine.

In view of the above it seems (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine is an excellent serotonin (5-HT) and norepinephrine (NE) reuptake inhibitor and could therefore be used in the treatment of related diseases and conditions. However, (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine, (*R*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine and their racemic mixtures or its known derivatives, namely their sulphate salt, are not suitable for the preparation of pharmaceutical compositions. As mentioned in US 6,518,284 B2 and EP1002794, 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine is an oil, which is insoluble in water and cannot be formulated as a solid composition. 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine sulfate is a solid with a low melting point (72-76°C). This may be a significant drawback when preparing a pharmaceutical composition as the melting point may be reduced due to the presence of additives or excipients. Additionally, it has been found that 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine sulfate is obtained with variable amounts of water.

Therefore, there is an existing need of providing a 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine derivative in a stable and easy to handle form.

SUMMARY OF THE INVENTION

In the ongoing research effort of the inventors, it has been found that the methanesulfonic acid salt of 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine has excellent properties for the production of pharmaceutical compositions. Therefore, according to a first aspect, the present invention is directed to 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt of formula I,



I

its enantiomers or mixtures thereof, or a prodrug or solvate thereof. Said compound will be referred to as "compound of formula I".

According to a further aspect, the present invention is directed to a process for the synthesis of a compound of formula I, its enantiomers or mixtures thereof, or
5 prodrug or solvates thereof.

According to a further aspect, the present invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I, its enantiomers or mixtures thereof, or prodrug or solvates thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

10 According to a further aspect, the present invention is directed to a compound of formula I, its enantiomers or mixtures thereof, or prodrug or solvates thereof for use as a medicament.

According to a further aspect, the present invention is directed to the use of a compound of formula I, its enantiomers or mixtures thereof, or prodrug or solvates
15 thereof in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a serotonin and/or norepinephrine mediated disease or condition.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

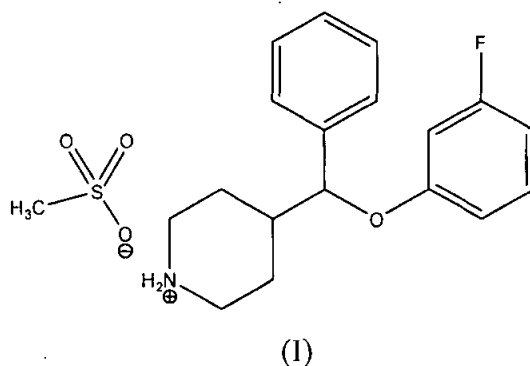
20 Any compound that is a prodrug of a compound of formula I is within the scope of the invention. The term "prodrug" is used in its broadest sense and encompasses those derivatives that are converted in vivo to the compounds of the invention. Such derivatives would readily occur to those skilled in the art, and include, depending on the functional groups present in the molecule and without limitation, the following
25 derivatives of the present compounds: carbamates and amides. Examples of well known methods of producing a prodrug of a given acting compound are known to those skilled in the art and can be found e.g. in Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drugdesign and Discovery" Taylor & Francis (April 2002). Particularly favoured derivatives or prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention
30 when such compounds are administered to a patient (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species.

The compound of the invention may be in crystalline form, whether solvated or not, and it is intended that both forms are within the scope of the present invention. Methods of solvation are generally known within the art. Suitable solvates are pharmaceutically acceptable solvates. In a particular embodiment the solvate is a hydrate.

The compounds of formula I its enantiomers or mixtures thereof, or prodrug or solvates thereof are preferably in substantially pure form. By substantially pure form is meant, *inter alia*, having a pharmaceutically acceptable level of purity excluding normal pharmaceutical additives such as carriers, and including no material considered toxic at normal dosage levels. Purity levels for the drug substance are preferably above 50%, more preferably above 70%, most preferably above 90%. In a preferred embodiment it is above 95% of the compound of formula I, or of its solvates or prodrugs.

Compound of formula I

As mentioned above, a main aspect of the present invention is 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt of formula I,



its enantiomers or mixtures thereof, or a prodrug or solvate thereof.

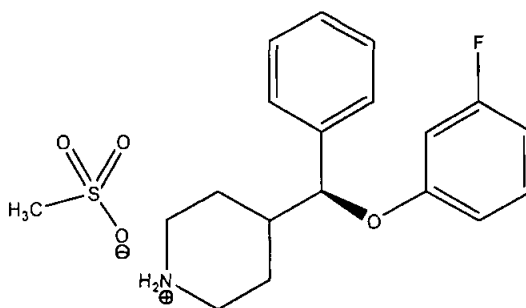
The compound of formula I has a surprisingly high melting point compared to other salts of 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine. The methanesulfonic acid salt of the mixture of enantiomers of 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine has a melting point of 158-161°C and the (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine and (*R*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salts melt at 191-194°C. On the other hand, as an example, the melting point of (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine sulphuric acid salt is highly variable and depends upon the water content, which is difficult to control. (*S*)-4-[(3-

fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine hydrochloric acid salt has a melting point of 55-60°C, which is an important drawback when preparing a stable pharmaceutical composition. (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine fumaric acid salt has a melting point of 105-108°C. Although (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine dibenzoyl-L-tartaric acid salt has a melting point of 205-208°C, it is insoluble in water, thus not suitable for a number of pharmaceutical administration forms such as liquid administration forms. The same is true for the corresponding salts of the other enantiomer of (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine and for the racemic mixture.

10 Additionally, the compound of formula I has shown excellent stability properties. The compound of formula I has remained stable for at least 6 months in studies of stability under forced conditions at 50 and 60°C, as well as at 40°C and 75% humidity. This represents more than 2 years of stability under normal conditions.

Further, the compound of formula I is not hygroscopic unlike other salts of (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine such as the sulphuric or hydrochloric acid salts.

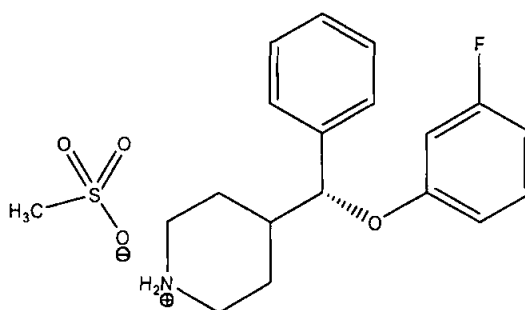
Both enantiomers of the compound of formula I are selective serotonin (5-HT) and norepinephrine (NE) reuptake inhibitors and are therefore suitable for the present invention. Accordingly, a particular embodiment of the present invention is (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt or a prodrug or solvate thereof.



(*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt

25

According to a particular embodiment, the present invention is directed to (*R*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt or a prodrug or solvate thereof.



(*R*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt

5 According to a further embodiment, the compound of formula I is a mixture of (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid and (*R*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt or prodrugs or solvates thereof. Said mixtures may comprise any proportion of both enantiomers. Preferably, the proportions of the *R* and *S* isomers in said mixture is comprised between
10 55:45 and 45:55. More preferably, said mixture is a racemic mixture.

Synthesis of a compound of formula I

According to a further aspect, the present invention is directed to a process for the synthesis of a compound of formula I, its enantiomers or mixtures thereof, or prodrug or solvates thereof comprising the steps of contacting methanesulfonic acid
15 with 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine, its enantiomers or mixtures thereof. In order to prepare 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine, reference is made to US 6,518,284 B2 and EP1002794, which are hereby incorporated by reference. See column 2, line 64 through column 4, line 20, column 5, lines 64-67 through column 7,
20 lines 1-12; and column 7, lines 13-29 of US 6,518,284. See also the documents cited in US 6,518,284.

Additionally, the compound of formula I can also be synthesized following conventional salt formation procedures. See for example, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use". P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermouth (Eds.).
25 Wiley-VCH, 2002.

Pharmaceutical composition comprising a compound of formula I

According to a further aspect, the present invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I its enantiomers or mixtures thereof, or prodrug or solvates thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

The term "carrier" refers to a diluent, adjuvant, excipient, or vehicle with which the active ingredient is administered. Such pharmaceutical carriers can be sterile liquids, such as water and oils, including those of petroleum, animal, vegetable or synthetic origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like. Water or aqueous solution saline solutions and aqueous dextrose and glycerol solutions are preferably employed as carriers, particularly for injectable solutions. Suitable pharmaceutical carriers are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin.

Further, the term "pharmaceutically acceptable" refers to molecular entities and compositions that are physiologically tolerable and do not typically produce an allergic or similar untoward reaction, such as gastric upset, dizziness and the like, when administered to a human. Preferably, as used herein, the term "pharmaceutically acceptable" means approved by a regulatory agency of the Federal or a state government or listed in the U.S. Pharmacopeia or other generally recognized pharmacopeia for use in animals, and more particularly in humans.

For its administration to a subject, such as a mammal, e.g., a human, in need of treatment, the pharmaceutical composition of the invention may be administered by any appropriate route (via), such as, oral (e.g., oral, sublingual, etc.), parenteral (e.g., subcutaneous, intramuscular, intravenous, etc.), vaginal, rectal, nasal, topical, ophthalmic, etc.

The carriers and auxiliary substances necessary to obtain the desired pharmaceutical form of administration of the pharmaceutical composition of the invention will depend, among other factors, on the elected administration pharmaceutical form. Said pharmaceutical forms of administration of the pharmaceutical composition will be manufactured according to conventional methods known by the skilled person in the art. A review of different active ingredient administration methods, excipients to be used and processes for producing them can be

found in "Tratado de Farmacia Galénica", C. Fauli i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

Uses of the compound of formula I and pharmaceutical compositions

5 The compound of formula I, its enantiomers or mixtures thereof, or prodrug or solvates thereof, may be used as active ingredient of medicaments. Thus, according to a further aspect, the present invention relates to a compound of formula I, its enantiomers or mixtures thereof, or a prodrug or solvate thereof, for use as a medicament.

 Concretely, the compound of formula I is a dual serotonin (5-HT) and
10 norepinephrine (NE) reuptake inhibitor (SNRI). Thus, according to a further aspect, the present invention is directed to the use of a compound of formula I, its enantiomers or mixtures thereof, or a prodrug or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a serotonin and/or norepinephrine mediated disease or condition, preferably, a central nervous system disorder.

15 According to a preferred embodiment, said central nervous system disorder is selected from the group consisting of nervous bulimia, alcohol addiction, anxiety, obsessive-compulsive disorders, panic, pain, pre-menstrual syndrome, social phobia, depression and migraine prophylaxis. According to a further preferred embodiment, said central nervous system disorder is depression.

20 According to a further aspect, the present invention is directed to a method for treating a serotonin and/or norepinephrine mediated disease or condition, preferably, a central nervous system disorder, more preferably, depression, in a human in need of such treatment by administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I, its enantiomers or mixtures thereof, or a prodrug or solvate thereof.

25 In the sense used in this description, the expression "therapeutically effective amount" refers to the quantity of active ingredient calculated to produce the desired effect and will generally be determined, among other reasons, by the own features of the active ingredient used and the therapeutic effect to be obtained. In a particular embodiment, the dose of active ingredient administered to a subject in need of treatment
30 for the treatment and/or prophylaxis of the above mentioned conditions is within the range of 10^{-4} to 10^3 mg/kg of body weight, preferably 10^{-1} to 10^2 mg/kg of body weight.

 The following examples can be used to illustrate the invention and must not be considered to be limiting of the scope thereof.

EXAMPLES

Example 1

Synthesis of (±)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine

5 A NaH (0.40 g, 60% mineral oil) suspension in 6 ml DMSO was treated with a solution of (±)-4-(hydroxyphenylmethyl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2.55 g, 8.75 mmol) in 6 ml of DMSO. Potassium benzoate (1.35 g, 8.43 mmol) and 1,3-difluorobenzene (1.05 ml, 10.6 mmol) were added, and the reaction mixture was heated to 85°C until the starting substance disappeared. It was then treated with
10 saturated aqueous NaCl and water solution, and extracted with diethyl ether. The organic phase evaporation residue was treated with methanol (30 ml) and 10% aqueous HCl solution (30 ml) and refluxed for an hour. The usual reaction working process yielded 2.16 g of free base as an amber oil (88% yield).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.03 (m, 6H), 6.65-6.46 (m, 3H), 4.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 3H). ¹³C
15 NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 163.3 (d, *J* = 233.1 Hz), 159.7 (d, *J* = 10.7 Hz), 139.4, 129.8 (d, *J* = 9.8 Hz), 128.3, 127.6, 126.6, 111.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 107.3 (d, *J* = 21.0 Hz), 103.5 (d, *J* = 23.4 Hz), 84.6, 46.4, 46.4, 43.4, 29.5, 29.2

20 **Example 2**

Synthesis of (±)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt

To 1.06 g (3.71 mmol) of (±)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine dissolved in 10 ml of 2-butanone, 0.22 ml (3.34 mmol) of methanesulfonic acid were
25 dropped. The solvent was evaporated under vacuum and the white solid recrystallized from 5.2 ml of n-butanol yielding 0.75 g (mp 159.0-160.6°C).

Example 3

Resolution of (±)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine

30 4.45 g of (-)-*O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid were added over 7.1 g (25 mmol) of (±)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine dissolved in 175 ml of ethanol (96%). A white solid was obtained (mp 212°C) which was treated with 5% aqueous NaOH

solution and extracted with chloroform, yielding the (S)-enantiomer (96% e.e., mp 59-62 °C, $[\alpha]_{546} = -11.4$, $c = 0.576$, CHCl_3).

The filtrated liquids were treated with aqueous NaOH (5%) solution and chloroform. The organic layer was separated, dried and concentrated. The product
5 obtained, dissolved in ethanol was treated with (+)-2,3-dibenzoyl-D-tartaric acid using the preceding process. A white solid was obtained (mp 208°C) which was treated with aqueous NaOH (5%) solution and extracted with chloroform, yielding the (R)-enantiomer (98% e.e., mp 59-62°C, $[\alpha]_{546} = +11.4$, $c = 0.618$, CHCl_3).

10 **Example 4**

Synthesis of (S)-phenyl(piperidin-4-yl)methanol (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid salt

To a solution of (-)-DIPCl (315 mL, 0.57 mol, 63.6 % in heptane) in THF anhydrous (1 l), 4-(benzoyl)piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (75.0 g, 0.26 mol) was added at room temperature. After 21 hours acetaldehyde (55 mL) was added,
15 stirring continued for 3 h at room temperature and then 25 % aq NaOH added and the mixture stirred for 45 min. The organic phase was separated, washed with brine, the solvent removed under reduced pressure and the residue treated with dichloromethane. The aqueous phase was treated with 30 % aqueous NaOH, extracted with dichloromethane, dried, filtered and concentrated to give a brown oil (56 g) which was
20 dissolved in THF (300 mL), treated with (1S)-(+)-camphorsulphonic acid (51.9 g) and heated until 85 °C. After 20 h at room temperature a white solid was filtered (mp 148.1-150.9 °C, yield: 55.3 %, 99.9 % ee)

Example 5

25 Asymmetric synthesis of (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine

To a solution the (S)-phenyl(piperidin-4-yl)methanol (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid salt (15g, 35.4 mmol), prepared in example 4, in DMSO (100 ml), 10.04 g of potassium *tert*-butoxide were added at room temperature. The mixture was stirred for 2 h and then 1,3-difluorobenzene (4.2 ml) was dropped maintaining the
30 temperature below 25°C. After 16 h, water (500 ml), saturated solution of NaCl (100 ml) and dichloromethane (500 ml) were added and the layers shaken. The organic one was separated, washed with water, dried and the solvent removed. A clear oil was obtained, 7.85 g (e.e. 99.66%).

Example 6Asymmetric synthesis of (R)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine

- A solution of (R)-phenyl(piperidin-4-yl)methanol (1.5 g, 7.84 mmol) in DMSO (18 ml) was dropped on a suspension of NaH (0.52 g, 10.9 mmol) in DMSO (18.5 ml) at room temperature. Potassium benzoate (1.3 g, 8.05 mmol) and 1,3-difluorobenzene (1.14 g, 10.04 mmol) were added and the mixture stirred for 20 h at 40°C. Then, it was poured over water (29 ml) and aqueous NaCl saturated solution (37 ml), and extracted three times with ethyl ether. The joined organic layers were dried and the solvent removed.
- The residue was treated with hexane and 10 % aqueous HCl and the aqueous phase extracted with chloroform. The organic phase was washed with 10 % aqueous NaOH, dried (anhydrous Na₂SO₄), filtered and concentrated to give an oil which was dissolved in ethanol (120 mL) and treated with dibenzoyl-D-tartaric acid (1.4 g, 3.92 mmol, 0.5 eq). A precipitate was observed, stirred over 15 min and filtered. The solid was treated with 10 % aqueous NaOH (30 mL), extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvent removed to give a pale yellow oil (0.6 g, yield: 27 %, 97.6 % ee).

Example 7

- Synthesis of (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt

- Methanesulfonic acid (1.3 ml, 20.45 mmol) was added to a solution of (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine (6.14 g, 21.53 mmol) in 4-methyl-2-pentanone (50 ml) at 95°C. The white crystals were filtered and dried (6.47 g, 82.8% yield, 99.80% enantiomeric excess).

Example 8Synthesis of (R)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt

- (R)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine (5.5 g, 18.22 mmol) was dissolved in isopropanol (18.2 ml) at 65°C and methanesulfonic acid (1.12 ml, 17.31 mmol) added. The white crystals were filtered and dried (5.7 g, 77.5% yield, 99.76% enantiomeric excess).

Example 9

Serotonin (5-HT) reuptake inhibitory activity of (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt

- 5 Adult male Wistar rats weighing 220-280 g were used. Animals were sacrificed by guillotine decapitation and the whole brain quickly removed. Frontal cortex tissue was placed in ice-cold 0.32 M sucrose (1:10 w/v) and homogenized with a motor-driven teflon pestle Potter-S homogenizer (12 strokes, 800 rpm). The homogenates were centrifuged at 1,500 g for 10 min at 4 °C. The pellet (P1) was discarded and the
- 10 supernatant was centrifuged at 18,000 g for 10 min at 4°C. The final pellet (P2) was suspended in Krebs-bicarbonate physiological buffer (composition: 120.8 mM NaCl, 5.9 mM KCl, 2.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂·6H₂O, 1.2 mM NaH₂PO₄, 15.5 mM NaHCO₃ and 11.5 mM α-D-glucose solution) (pH 7.4) gassed under 95% O₂ and 5% CO₂ for 10 min at room temperature.
- 15 The synaptosomal suspensions were incubated in a shaking water bath at 37°C for 15 min. Aliquots (150 µl) were then added to tubes containing 275 µl of Krebs-physiological buffer and 50 µl buffer (total uptake) or 50 µl of drug solution (at concentrations ranging from 10⁻¹⁰ to 10⁻⁴ M) or 50 µl 10 µM fluoxetine (non-specific uptake). Uptake was initiated by the addition of 25 µl [³H]-5-HT (20 nM) followed by
- 20 incubation for 2 min at 37°C in shaking water bath. Process was stopped and membranes were filtered through Whatman GF/B filters presoaked in uptake buffer containing 0.05-0.1% polyethyleneimine, using a Brandel M-24R cell harvester. Filters were immediately rinsed three times with 4 ml ice-cold solution, dried and immersed into polyethylene vials containing 5 ml of Ecoscint-H scintillation cocktail. The filter-
- 25 retained radioactivity was determined by scintillation counting. Data were analyzed by nonlinear regression models and the concentration-effect curve was constructed (GraphPad Prism, version 2.0); to determine IC₅₀ values. For each assayed drug IC₅₀ mean value was obtained from a minimum of three independent experiments using 6-8 drug concentrations.
- 30 IC₅₀ values were calculated for (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt (F-98214-TA3) and the compounds used as reference. The values are shown in Table I:

Drug	IC ₅₀ (nM)
	mean ± sem.
F98214-TA3	1.91 ± 0.37
Fluoxetine	59.9 ± 14.9
Venlafaxine	116.7 ± 19.0
Desipramine	>1000

Table I

Example 10

5 Norepinephrine (5-HT) reuptake inhibitory activity of (S)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt

Adult male Wistar rats weighing 220-280 g were used. Animals were sacrificed by guillotine decapitation and the whole brain quickly removed. Frontal cortex tissue was placed in ice-cold 0.32 M sucrose (1:10 W/V) and homogenized with a motor-driven teflon pestle Potter-S homogenizer (12 strokes, 800 rpm). The homogenates were centrifuged at 1,500 g for 10 min at 4 °C. The pellet (P1) was discarded and the supernatant was centrifuged at 18,000 g for 10 min at 4°C. The final pellet (P2) was suspended in Krebs-bicarbonate physiological buffer (composition : 120.8 mM NaCl, 5.9 mM KCl, 2.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂·6H₂O, 1.2 mM NaH₂PO₄, 15.5 mM NaHCO₃ and 11.5 mM α-D-glucose solution) (pH 7.4) gassed under 95% O₂ and 5% CO₂ for 10 min at room temperature.

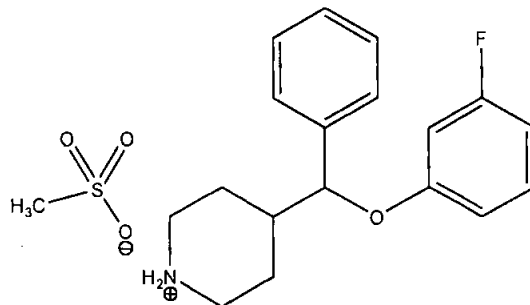
The synaptosomal suspensions were incubated in a shaking water bath at 37°C for 15 min. Aliquots (150 µl equivalent to 2.5 mg wet weight tissue) were then added to tubes containing 275 µl of Krebs-physiological buffer and 50 µl buffer (total uptake) or 50 µl of drug solution (at concentrations ranging from 10⁻¹⁰ to 10⁻⁴ M) or 50 µl 10 µM nisooxetine (non-specific uptake). Uptake was initiated by the addition of 25 µl [³H]-NA (10 nM) followed by incubation for 5 min at 37°C in shaking water bath. Process was stopped and membranes were filtered through Whatman GF/B filters presoaked in uptake buffer containing 0.05-0.1% polyethyleneimine, using a Brandel M-24R cell harvester. Filters were immediately rinsed three times with 4 ml ice-cold solution, dried and immersed into polyethylene vials containing 5 ml of Ecoscint-H scintillation cocktail. The filter-retained radioactivity was determined by scintillation counting. Data were analyzed by nonlinear regression models and the concentration-effect curve was constructed (GraphPad Prism, version 2.0); to determine IC₅₀ values. For each assayed

drug IC₅₀ mean value was obtained from a minimum of three independent experiments using 6-8 drug concentrations.

(*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt showed nanomolar potency (IC₅₀ = 11.15 ± 4.88 nM) as an inhibitor of noradrenaline uptake. This potency is similar to those showed by duloxetine and reboxetine.

CLAIMS

1. 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt of formula I,



I

its enantiomers or mixtures thereof, or a prodrug or solvate thereof.

2. (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt or a prodrug or a solvate thereof.
3. (*R*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt or a prodrug or a solvate thereof.
4. Compound according to claim 1 as a mixture of (*S*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid and (*R*)-4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonic acid salt or prodrugs or solvates thereof.
5. A process for the synthesis of a compound as defined in any of claims 1 to 4 comprising the steps of contacting methanesulfonic acid with 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine, its enantiomers or mixtures thereof.
6. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any of claims 1 to 4, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.
7. A compound as defined in any of claims 1-4 for use as a medicament.

- 8. Use of a compound as defined in any of claims 1-4 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a serotonin and/or norepinephrine mediated disease or condition.
- 5 9. Use according to claim 8 wherein said serotonin and/or norepinephrine mediated disease or condition is a central nervous system disorder.
- 10 10. Use according to claim 9 wherein said central nervous system disorder is selected from the group consisting of nervous bulimia, alcohol addiction, anxiety, obsessive-compulsive disorders, panic, pain, pre-menstrual syndrome, social phobia, depression and migraine prophylaxis.
- 11. Use according to claim 10 wherein said central nervous system disorder is depression.

METANOSULFONATO DE 4-[(3-FLUOROFENOXI)FENILMETIL]PIPERIDINA:
USOS, PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS

CAMPO DE LA INVENCION

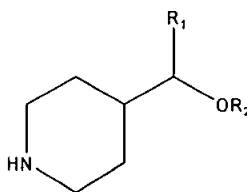
La presente invención se refiere a una sal de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, su uso, método de síntesis y composiciones que comprenden la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En años recientes, se han usado inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT) (SSRI) tales como fluoxetina, citalopram, sertralina o paroxetina para tratar depresión y otros trastornos del sistema nervioso central. Las aplicaciones terapéuticas potenciales de esos compuestos son el tratamiento de bulimia nerviosa, alcoholismo, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, depresión, pánico, dolor, síndrome premenstrual y fobia social, así como profilaxis de la migraña.

Por otro lado, se ha propuesto que los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI) duales tienen una eficacia mayor y/o aparición de la acción más rápida que los medicamentos previamente disponibles en el tratamiento de la depresión.

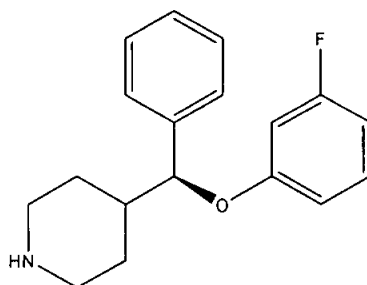
La patente US 6518284 B2 y la solicitud de la patente EP 1002794 en nombre de FAES S.A. describe piperidinas 4-sustituidas que presentan la fórmula



en donde R₁ y R₂ son radicales arilo no sustituidos o radicales arilo mono- o polisustituidos con halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo, alcoxilo, ciano, trifluorometoxilo, trifluorometilo, benzoilo, fenilo, nitro, amino, aminoalquilo, aminoarilo y carbonilamino, y sus sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Dichos compuestos se describen como excelentes principios activos para tratar trastornos del sistema nervioso central tales como la

bulimia nerviosa, trastornos obsesivo-compulsivos, alcoholismo, ansiedad, pánico, dolor, síndrome premenstrual, fobia social, profilaxis de la migraña y, particularmente, depresión. Los documentos US 6518284 B2 y EP 1002794 también describen la síntesis y uso de sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos con ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico; y con ácidos orgánicos tales como ácido acético, fumárico, tartárico, oxálico, cítrico, p-toluenosulfónico y metanosulfónico. Varias sales de dichos compuestos se describen en los documentos US 6518284 B2 y EP 1002794.

Artaiz, I.; Zazpe, A.; Innerarity, A.; del Olmo, E.; Díaz, A.; Ruiz-Ortega, J.A.; Castro, E.; Pena, R.; Labeaga, L.; Pazos, A. y Orjales, A., *Psychopharmacology*, **2005**, 182(3), 400-413 describe los ensayos de comportamiento, electrofisiológico y bioquímico como antidepressivo de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina que también se conoce como F-98214-TA.



(S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

(S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina inhibe la captación de 5-HT y NE en los sinaptosomas de cerebro de rata ($IC_{50} = 1,9$ y $11,2$ nM, respectivamente) y disminuye la actividad eléctrica de neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal ($DE_{50} = 530,3$ microg/kg). En ensayos agudos de comportamiento en ratones, la (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina administrada por vía oral potencia el síndrome inducido por 5-hidroxitriptofano (5-HTP) [dosis mínima eficaz (MED) = 10 mg/kg], antagoniza la hipotermia inducida por una alta dosis de apomorfina ($ED_{50} = 2$ mg/kg) y reduce la inmovilidad en la prueba de suspensión de la cola (MED = 10 mg/kg). La (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina también disminuye la inmovilidad en la prueba de natación forzada en ratones y ratas (30 mg/kg, v.o.). La administración crónica de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (14 días, 30

mg kg(-1) día(-1), v.o.) atenúa la hiperactividad inducida mediante bulbectomía olfativa en ratas, confirmando sus propiedades como antidepresivo. La misma pauta posológica aumenta significativamente el tiempo de interacción social en ratas. Dicho documento también prueba que (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es más potente que fluoxetina, venlafaxina y desipramina.

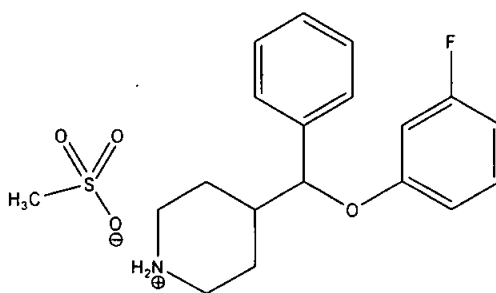
En vista de lo anterior parece que (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es un excelente inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE) y por tanto podría usarse en el tratamiento de las enfermedades y estados relacionados. Sin embargo, (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, (*R*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y sus mezclas racémicas o sus derivados conocidos, concretamente su sal sulfato, no son adecuadas para la preparación de composiciones farmacéuticas. Tal como se menciona en los documentos US 6.518.284 B2 y EP1002794, 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es un aceite, que es insoluble en agua y no puede formularse como una composición sólida. El sulfato de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es un sólido con un punto de fusión bajo (72-76°C). Esto puede ser una desventaja significativa cuando se prepara una composición farmacéutica ya que el punto de fusión puede reducirse debido a la presencia de aditivos o excipientes. Adicionalmente, se ha encontrado que el sulfato de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina se obtiene con cantidades variables de agua.

Por tanto, hay una necesidad existente de proporcionar un derivado de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina en una forma estable y fácil de manejar.

RESUMEN DE LA INVENCION

En el esfuerzo de investigación en curso de los inventores, se ha encontrado que la sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene excelentes propiedades para la producción de composiciones farmacéuticas. Por tanto, según un primer aspecto, la presente invención se refiere a la sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina de fórmula I,

4



I

sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o un profármaco o solvato de la misma. Dicho compuesto se denominará “compuesto de fórmula I”.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o profármaco o solvatos del mismo.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o profármaco o solvatos del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o profármacos o solvatos de los mismos para su uso como un medicamento.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o profármaco o solvatos del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado mediado por serotonina y/o norepinefrina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula I está dentro del alcance de la invención. El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y engloba aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados se les ocurrirían fácilmente a aquellos expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos

presentes: carbamatos y amidas. Ejemplos de métodos bien conocidos para producir un profármaco de un compuesto de actuación dado son conocidos por aquellos expertos en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.*, "Textbook of Drugdesign and Discovery" Taylor & Francis (Abril 2002).

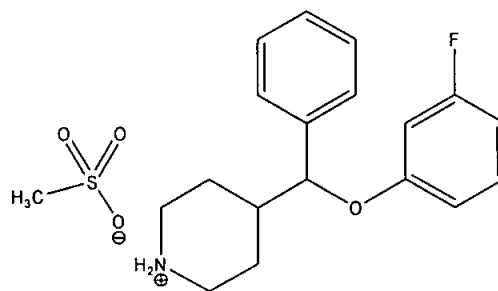
Derivados o profármacos particularmente favorables son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o aquellos que aumentan la administración del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) en relación con la especie original.

El compuesto de la invención puede estar en forma cristalina, ya sea solvatada o no, y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Generalmente se conocen métodos de solvatación en la técnica. Solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o profármacos o solvatos de los mismos están preferiblemente en forma sustancialmente pura. Por forma sustancialmente pura se entiende, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como excipientes, y sin incluir ningún material considerado tóxico a niveles de dosis normales. Los niveles de pureza para la sustancia del fármaco son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida es superior al 95% del compuesto de fórmula I, o de sus solvatos o profármacos.

Compuesto de fórmula I

Tal como se mencionó anteriormente, un aspecto principal de la presente invención es la sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina de fórmula I,



(I)

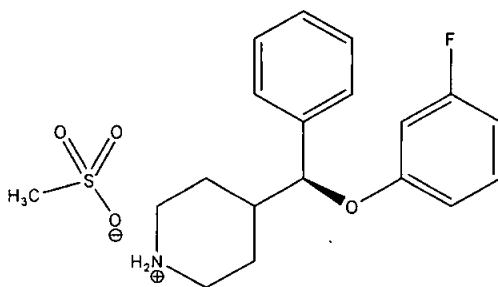
sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o profármaco o solvato del mismo.

El compuesto de fórmula I tiene un punto de fusión sorprendentemente alto comparado con otras sales de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina. La sal de ácido metanosulfónico de la mezcla de enantiómeros de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene un punto de fusión de 158-161°C y las sales de ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina funden a 191-194°C. Por otro lado, como un ejemplo, el punto de fusión de la sal de ácido sulfúrico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina es sumamente variable y depende del contenido en agua, que es difícil de controlar. La sal de ácido clorhídrico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene un punto de fusión de 55-60°C, lo cual es una desventaja importante cuando se prepara una composición farmacéutica estable. La sal de ácido fumárico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene un punto de fusión de 105-108°C. Aunque la sal de ácido dibenzoil-L-tartárico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tiene un punto de fusión de 205-208°C, es insoluble en agua, por tanto no es adecuada para una variedad de formas de administración farmacéuticas tales como formas de administración líquidas. Lo mismo es cierto para las correspondientes sales del otro enantiómero de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y para la mezcla racémica.

Adicionalmente, el compuesto de fórmula I ha mostrado excelentes propiedades de estabilidad. El compuesto de fórmula I se ha mantenido estable durante al menos 6 meses en estudios de estabilidad en condiciones forzadas a 50 y 60°C, así como a 40°C y un 75% de humedad. Esto representa más de dos años de estabilidad en condiciones normales.

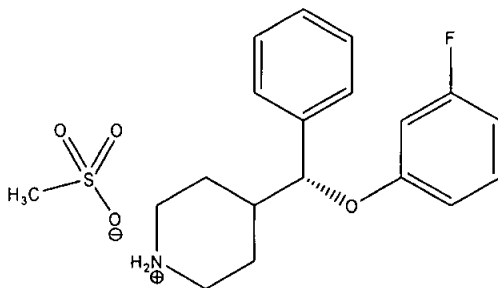
Además, el compuesto de fórmula I no es higroscópico a diferencia de otras sales de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina tales como las sales de ácido sulfúrico o clorhídrico.

5 Ambos enantiómeros del compuesto de fórmula I son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE) y por tanto son adecuados para la presente invención. De acuerdo con esto, una realización particular de la presente invención es la sal de ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o un profármaco o solvato de la misma.



10 sal del ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Según una realización particular, la presente invención se refiere a la sal de ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o un profármaco o solvato de la misma.



15 sal del ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Según una realización adicional, el compuesto de fórmula I es una mezcla de sal de ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y de ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o profármacos o solvatos de las mismas. Dichas mezclas pueden comprender cualquier proporción de ambos enantiómeros. Preferiblemente, las proporciones de los isómeros R y S en

20

dicha mezcla están comprendidas entre 55:45 y 45:55. Más preferiblemente, dicha mezcla es una mezcla racémica.

Síntesis de un compuesto de fórmula I

5 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o profármaco o solvatos del mismo que comprende las etapas de poner en contacto ácido metanosulfónico con 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos. Con
10 el fin de preparar 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, se hace referencia a los documentos US 6518284 B2 y EP 1002794, que se incorporan como referencia al presente documento. Véase desde la columna 2, línea 64 hasta la columna 4, línea 20, desde la columna 5, líneas 64-67 hasta la columna 7, líneas 1-12; y la columna 7, líneas 13-29 del documento US 6518284. Véase también los documentos citados en
15 el documento US 6518284.

 Adicionalmente, el compuesto de fórmula I también puede sintetizarse siguiendo procedimientos convencionales de formación de sal. Véase por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use". P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermouth (Eds.). Wiley-VCH, 2002.

20

Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I

 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o profármaco o solvatos del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
25

 El termino "excipiente" hace referencia a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el que se administra el principio activo. Tales excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean
30 preferiblemente agua o soluciones salinas acuosas y disoluciones acuosas de

dextrosa y glicerol como excipientes, particularmente para disoluciones inyectables. Se describen excipientes farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.

5 Además, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen normalmente una reacción alérgica o adversa similar, tal como trastorno gástrico, mareo y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado o
10 listado en farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

Para su administración a un sujeto, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que necesita tratamiento, la composición farmacéutica de la invención puede administrarse mediante cualquier vía apropiada (modo), tal como, oral (por
15 ejemplo, oral, sublingual, etc.), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, etc.), vaginal, rectal, nasal, tópica, oftálmica, etc.

Los excipientes y sustancias auxiliares necesarias para obtener la forma farmacéutica de administración deseada de la composición farmacéutica de la invención dependerán, entre otros factores, de la forma farmacéutica de administración elegida. Dichas formas farmacéuticas de administración de la
20 composición farmacéutica se fabricarán según métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Una revisión de diferentes métodos de administración de principios activos, excipientes para usar y procedimientos para producirlos, puede encontrarse en "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.
25

Usos de un compuesto de fórmula I y composiciones farmacéuticas

El compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o profármaco o solvatos del mismo, puede usarse como principio activo de
30 medicamentos. Por tanto, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere

a un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o un profármaco o solvato del mismo, para usar como un medicamento.

Concretamente, el compuesto de fórmula I es un inhibidor de recaptación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE) (SNRI) dual. Por tanto, según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o un profármaco o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado mediado por serotonina y/o norepinefrina, preferiblemente, un trastorno del sistema nervioso central.

Según una realización preferida, dicho trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste de bulimia nerviosa, alcoholismo, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, pánico, dolor, síndrome premenstrual, fobia social, depresión y profilaxis de la migraña. Según una realización preferida adicional, dicho trastorno del sistema nervioso central es depresión.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o estado mediado por serotonina y/o norepinefrina, preferiblemente, un trastorno del sistema nervioso central, más preferiblemente, depresión, en un ser humano que necesita tal tratamiento mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o un profármaco o solvato del mismo.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de principio activo calculada para producir el efecto deseado y se determinará generalmente, entre otras razones, por las propias características del principio activo usado y el efecto terapéutico que debe obtenerse. En una realización particular, la dosis del principio activo administrada a un sujeto que necesita tratamiento para el tratamiento y/o profilaxis de los estados mencionados anteriormente está en el intervalo de 10^{-4} a 10^3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 10^{-1} a 10^2 mg/kg de peso corporal.

Los siguientes ejemplos pueden usarse para ilustrar la invención y no deben considerarse limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Síntesis de (±)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se trató una suspensión de NaH (0,40 g, al 60% en aceite mineral) en 6 ml de DMSO con una disolución de éster terc-butílico del ácido (±)-4-(hidroxifenilmetil)piperidina-1-carboxílico (2,55 g, 8,75 mmol) en 6 ml de DMSO. Se añadieron benzoato de potasio (1,35 g, 8,43 mmol) y 1,3-difluorobenceno (1,05 ml, 10,6 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 85°C hasta que la sustancia inicial desapareció. Entonces se trató con una disolución acuosa saturada de NaCl y agua y se extrajo con dietil éter. Se trató el residuo de evaporación de la fase orgánica con metanol (30 ml) y disolución acuosa de HCl al 10% (30 ml) y se sometió a reflujo durante una hora. El procedimiento de trabajo de reacción habitual dio 2,16 g de base libre como un aceite ámbar (rendimiento del 88%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 7,37-7,03 (m, 6H), 6,65-6,46 (m, 3H), 4,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,43-1,22 (m, 3H). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): δ = 163,3 (d, J = 233,1 Hz), 159,7 (d, J = 10,7 Hz), 139,4, 129,8 (d, J = 9,8 Hz), 128,3, 127,6, 126,6, 111,5 (d, J = 3,0 Hz), 107,3 (d, J = 21,0 Hz), 103,5 (d, J = 23,4 Hz), 84,6, 46,4, 46,4, 43,4, 29,5, 29,2.

Ejemplo 2

Síntesis de la sal de ácido metanosulfónico de (±)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadieron gota a gota 0,22 ml (3,34 mmol) de ácido metanosulfónico a 1,06 g (3,71 mmol) de (±)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina disuelta en 10 ml de 2-butanona. Se evaporó el disolvente a vacío y se recrystalizó el sólido blanco en 5,2 ml de n-butanol dando 0,75g (p.f. 159,0-160,6°C).

Ejemplo 3

Resolución de (±)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadieron 4,45 g de ácido (-)-*O,O'*-dibenzoil-L-tartárico sobre 7,1 g (25 mmol) de (±)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina disuelta en 175 ml de etanol (al 96%). Se obtuvo un sólido blanco (p.f. 212°C) que se trató con una disolución

acuosa de NaOH al 5% y se extrajo con cloroformo, dando el enantiómero (S) (e.e. del 96%, p.f. 59-62°C, $[\alpha]_{546} = -11,4$, $c = 0,576$, CHCl_3).

Se trataron los líquidos filtrados con disolución acuosa de NaOH (al 5%) y cloroformo. Se separó la fase orgánica, se secó, y se concentró. Se trató el producto
5 obtenido, disuelto en etanol con ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico usando el procedimiento anterior. Se obtuvo un sólido blanco (p.f. 208°C) que se trató con una disolución acuosa de NaOH (al 5%) y se extrajo con cloroformo, dando el enantiómero (R) (e.e. del 98%, p.f. 59-62°, $[\alpha]_{546} = +11,4$, $c = 0,618$, CHCl_3).

Ejemplo 4

10 Síntesis de la sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de (S)-fenil(piperidin-4-il)metanol

Se añadió éster terc-butílico de ácido 4-(benzoil)piperidina-1-carboxílico (75,0 g, 0,26 mol) a una disolución de (-)-DIPCl (315 ml, 0,57 mol, al 63,6% en heptano) en THF anhidro (1 l) a temperatura ambiente. Después de 21 horas se
15 añadió acetaldehído (55 ml), agitando continuamente durante 3 h a temperatura ambiente y entonces se añadió NaOH acuoso al 25% y se agitó la mezcla durante 45 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se eliminó el disolvente a presión reducida y se trató el residuo con diclorometano. Se trató la fase acuosa con NaOH acuoso al 30%, se extrajo con diclorometano, se secó, se filtró y se concentró
20 para dar un aceite marrón (56 g) que se disolvió en THF (300 ml), se trató con ácido (1S)-(+)-canforsulfónico (51,9 g) y se calentó hasta 85°C. Después de 20 h a temperatura ambiente se filtró un sólido blanco (p.f. 148,1-150,9°C, rendimiento: 55,3%, e.e. del 99,9%)

Ejemplo 5

25 Síntesis asimétrica de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadieron 10,04 g de terc-butoxido de potasio a una disolución de sal de ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de (S)-fenil(piperidin-4-il)metanol (15 g, 35,4 mmol), preparado en el ejemplo 4, en DMSO (100 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 h y entonces se añadió gota a gota 1,3-difluorobenceno (4,2
30 ml) manteniendo la temperatura inferior a 25°C. Después de 16 h, se añadieron agua (500 ml), disolución saturada de NaCl (100 ml) y diclorometano (500 ml) y se

agitaron las fases. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó y se eliminó el disolvente. Se obtuvo un aceite claro, 7.85 g (e.e. del 99,66%).

Ejemplo 6

Síntesis asimétrica de (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadió gota a gota una disolución de (R)-fenil(piperidin-4-il)metanol (1,5 g, 7,84 mmol) en DMSO (18 ml) sobre una suspensión de NaH (0,52 g, 10,9 mmol) en DMSO (18,5 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron benzoato de potasio (1,3 g, 8,05 mmol) y 1,3-difluorobenceno (1,14 g, 10,04 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 h a 40°C. Entonces, se vertió sobre agua (29 ml) y disolución acuosa saturada de NaCl (37 ml), y se extrajo tres veces con etil éter. Se secaron las fases orgánicas unidas y se eliminó el disolvente. Se trató el residuo con hexano y HCl acuoso al 10% y se extrajo la fase acuosa con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con NaOH acuoso al 10%, se secó (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se concentró para dar un aceite que se disolvió en etanol (120 ml) y se trató con ácido dibenzoil-D-tartárico (1,4 g, 3,92 mmol, 0,5 eq). Se observó un precipitado, se agitó durante 15 min y se filtró. Se trató el sólido con NaOH acuoso al 10% (30 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente para dar un aceite amarillo pálido (0,6g, rendimiento: 27%, e.e. del 97,6%).

Ejemplo 7

Síntesis de la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se añadió ácido metanosulfónico (1,3 ml, 20,45 mmol) a una disolución de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (6,14 g, 21,53 mmol) en 4-metil-2-pentanona (50 ml) a 95°C. Se filtraron y se secaron los cristales blancos (6,47 g, rendimiento del 82,8%, exceso enantiomérico del 99,80%).

Ejemplo 8

Síntesis de la sal de ácido metanosulfónico de (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se disolvió (R)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (5,5 g, 18,22 mmol) en isopropanol (18,2 ml) a 65°C y se añadió ácido metanosulfónico (1,12 ml, 17,31

mmol. Se filtraron y se secaron los cristales blancos (5,7 g, rendimiento del 77,5%, exceso enantiomérico del 99,76%).

Ejemplo 9

Actividad inhibidora de la recaptación de serotonina (5-HT) de la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se usaron ratas Wistar macho adultas que pesaban 220-280 g. Se sacrificaron los animales mediante decapitación por guillotina y se retiró el cerebro entero rápidamente. Se colocó tejido de la corteza frontal en sacarosa 0,32 M helada (1:10 p/v) y se homogeneizó con un homogeneizador Potter-S con mano de almirez de teflón accionado por motor (12 golpes, 800 rpm). Se centrifugaron los tejidos homogeneizados a 1.500 g durante 10 min a 4°C. Se descartó el sedimento (P1) y se centrifugó el sobrenadante a 18.000 g durante 10 min a 4°C. Se suspendió el sedimento final (P2) en tampón fisiológico de Krebs-bicarbonato (composición: NaCl 120,8 mM, KCl 5,9 mM, CaCl₂ 2,2 mM, MgCl₂·6H₂O 1,2 mM, NaH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 15,5 mM y disolución de α-D-glucosa 11,5 mM) (pH 7,4) gaseoso en un 95% de O₂ y un 5% de CO₂ durante 10 min a temperatura ambiente.

Se incubaron las suspensiones sinaptosomales en un baño de agua con agitación a 37°C durante 15 min. Entonces se añadieron alícuotas (150 µl) a tubos que contenían 275 µl de tampón fisiológico de Krebs y 50 µl de tampón (captación total) o 50 µl de disolución de fármaco (en concentraciones que oscilaban desde 10⁻¹⁰ hasta 10⁻⁴ M) o 50 µl de fluoxetina 10 µM (captación no específica). Se inició la captación mediante la adición de 25 µl de [³H]-5-HT (20 nM) seguida por incubación durante 2 min a 37°C en un baño de agua con agitación. Se paró el procedimiento y se filtraron las membranas a través de filtros Whatman GF/B previamente empapados en tampón de captación que contenía polietilenimina al 0,05-0,1%, usando un colector de células Brandel M-24R. Se aclararon inmediatamente los filtros tres veces con 4 ml de disolución helada, se secaron y se sumergieron en viales de polietileno que contenían 5 ml de cóctel de centelleo Ecoscint-H. Se determinó la radioactividad retenida en el filtro mediante centelleo continuo. Se analizaron los datos mediante modelos de regresión no lineal y se construyó la curva de concentración-efecto (GraphPad Prism, versión 2.0); para

determinar valores de IC₅₀. Se obtuvo un valor medio de IC₅₀ para cada fármaco sometido a ensayo a partir de un mínimo de tres experimentos independientes usando 6-8 concentraciones de fármaco.

Se calcularon valores de IC₅₀ para la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-
5 [(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (F-98214-TA3) y los compuestos usados como referencia. Se muestran los valores en la tabla I:

Fármaco	IC ₅₀
	media + eem
F98214-TA3	1,91 ± 0,37
Fluoxetina	59,9 ± 14,9
Venlafaxina	116,7 ± 19,0
Desipramina	> 1000

Tabla I

Ejemplo 10

10 Actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina (5-HT) de la sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina

Se usaron ratas Wistar macho adultas que pesaban 220-280 g. Se sacrificaron los animales mediante decapitación por guillotina y se retiró el cerebro entero rápidamente. Se colocó tejido de la corteza frontal en sacarosa 0,32 M helada (1:10
15 P/V) y se homogeneizó con un homogeneizador Potter-S con mano de almirez de teflón accionado por motor (12 golpes, 800 rpm). Se centrifugaron los tejidos homogeneizados a 1.500 g durante 10 min a 4°C. Se descartó el sedimento (P1) y se centrifugó el sobrenadante a 18.000 g durante 10 min a 4°C. Se suspendió el
sedimento final (P2) en tampón fisiológico Krebs-bicarbonato (composición: NaCl 120,8 mM, KCl 5,9 mM, CaCl₂ 2,2 mM, MgCl₂·6H₂O 1,2 mM, NaH₂PO₄ 1,2 mM,
20 NaHCO₃ 15,5 mM y disolución de α-D-glucosa 11,5 mM) (pH 7,4) gaseoso en un 95% de O₂ y un 5% de CO₂ durante 10 min temperatura ambiente.

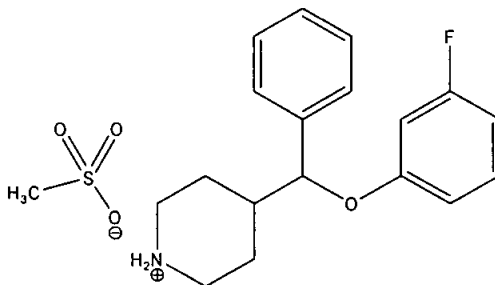
Se incubaron las suspensiones sinaptosomales en un baño de agua con agitación a 37°C durante 15 min. Entonces se añadieron alícuotas (150 µl
25 equivalente a 2,5 mg de tejido en peso mojado) a tubos que contenían 275 µl de

tampón fisiológico de Krebs y 50 µl de tampón (captación total) o 50 µl de disolución de fármaco (en concentraciones que oscilaban desde 10^{-10} hasta 10^{-4} M) o 50 µl de nisoxetina 10 µM (captación no específica). Se inició la captación mediante la adicción de 25 µl de [^{3} H]-NA (10 nM) seguido por incubación durante 5 min a 37°C en un baño de agua con agitación. Se paró el procedimiento y se filtraron las membranas a través de filtros Whatman GF/B previamente empapados en tampón de captación que contenía polietilenimina al 0,05-0,1%, usando un colector de células Brandel M-24R. Se aclararon inmediatamente los filtros tres veces con 4 ml de disolución helada, se secaron y se sumergieron en viales de polietileno que contenían 5 ml de cóctel de centelleo Ecoscint-H. Se determinó la radioactividad retenida en el filtro mediante centelleo continuo. Se analizaron los datos mediante modelos de regresión no lineal y se construyó la curva concentración-efecto (GraphPad Prism, version 2.0); para determinar valores de IC_{50} . Se obtuvo un valor medio de IC_{50} para cada fármaco sometido a ensayo a partir un mínimo de tres experimentos independientes usando 6-8 concentraciones de fármaco.

La sal de ácido metanosulfónico de (S)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina mostró potencia nanomolar ($IC_{50} = 11,15 \pm 4,88$ nM) como inhibidor de la captación de noradrenalina. Esta potencia es similar a la mostrada por duloxetina y reboxetina.

REIVINDICACIONES

1. Sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina de fórmula I,



I

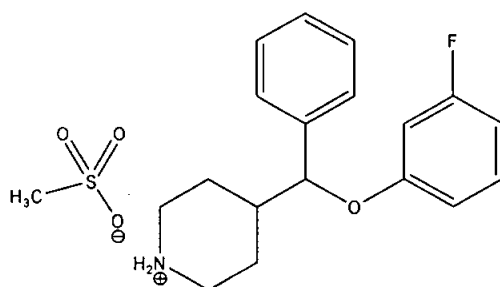
sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o un profármaco o solvato de la misma.

2. Sal de ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o un profármaco o solvato de la misma.
3. Sal de ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o un profármaco o solvato de la misma.
4. Compuesto según la reivindicación 1 como mezcla de sal de ácido metanosulfónico de (*S*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina y de sal de ácido metanosulfónico de (*R*)-4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina o profármacos o solvatos de las mismas.
5. Procedimiento de síntesis de un compuesto tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de poner en contacto ácido metanosulfónico con 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos.
6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Compuesto tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso como medicamento.

8. Uso de un compuesto tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado mediado por serotonina y/o norepinefrina.
- 5 9. Uso según la reivindicación 8, en donde dicha enfermedad o estado mediado por serotonina y/o norepinefrina es un trastorno del sistema nervioso central.
- 10 10. Uso según la reivindicación 9, en donde dicho trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en bulimia nerviosa, alcoholismo, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, pánico, dolor, síndrome premenstrual, fobia social, depresión y profilaxis de la migraña.
11. Uso según la reivindicación 10, en donde dicho trastorno del sistema nervioso central es depresión.

RESUMEN

La presente solicitud de patente se refiere a la sal de ácido metanosulfónico de 4-[(3-fluorofenoxi)fenilmetil]piperidina (fórmula I), su síntesis y uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado mediado por serotonina y/o norepinefrina. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la misma.



Fórmula I

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference P2061PC00	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/EP2007/053582	International filing date (<i>day/month/year</i>) 12 April 2007 (12.04.2007)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 12 May 2006 (12.05.2006)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant FAES FARMA, S.A.			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.
3. This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I	Basis of the report
☐ Box No. II	Priority
☐ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV	Lack of unity of invention
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐ Box No. VI	Certain documents cited
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application
☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application
4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis.2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 17 November 2008 (17.11.2008)
	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail: pt06.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2007/053582

International filing date (day/month/year)
12.04.2007

Priority date (day/month/year)
12.05.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D211/22 A61K31/4465 A61P25/00

Applicant
FAES FARMA, S.A.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bakboord, Joan

Telephone No. +49 89 2399-2168



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/053582

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/053582

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/053582

V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine methanesulfonate.

V.2 Reference is made to the following documents:

D1: US 6 518 284 B2, cited in the application

D2: EP-A-1 002 794, cited in the application

D3: ARTAIZ I ET AL: "Preclinical pharmacology of F-98214-TA a novel potent serotonin and norepinephrine uptake inhibitor with antidepressant and anxiolytic properties" PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 182, no. 3, 2005, pages 400-413, XP002402602, cited in the application

V.3 Novelty

Document D1 discloses the sulfate salt of 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine, which has a melting point of 72-76 °C.

Document D2 discloses the sulfate salt of 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine, which has a melting point of 72-76 °C.

Document D3 discloses the non salt form of 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine.

The methanesulfonic acid salt of 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine is disclosed in none of the documents. Claims 1-4 therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

Claim 5 describes a process for the synthesis of the compound of claims 1-4 and is novel by consequence.

Claim 6 describes a pharmaceutical composition comprising a compound of claims 1-4 and is novel by consequence.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/053582

Claim 7 describes a compound of claims 1-4 for use as a medicament and is novel by consequence.

Claims 8-11 describe the use of a compound as defined in claims 1-4 in the manufacture of a medicament and are novel by consequence.

V.4 Inventive step

Starting from documents D1-D3 the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide a novel possibly improved stable and easy to handle form of 4-[(3-fluorophenoxy)phenylmethyl]piperidine. The solution of the applicant resides in providing the methanesulfonic acid salt which has a high melting point compared to other salts of 4-[(3-fluorophenoxy) phenylmethyl]piperidine and is therefore easy to handle. The salt has a good stability and is not hygroscopic. As the methanesulfonic salt has not been made obvious by the prior art the solution of the applicant may be regarded to involve an inventive step (Art 33(3) PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/053582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D211/22 A61K31/4465 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 518 284 B2 (ORJALES VENERO AURELIO [ES] ET AL ORJALES VENERO AURELIO [ES] ET AL) 11 February 2003 (2003-02-11) cited in the application example 4; table 2; compounds F-98214-TA	1-11
A	EP 1 002 794 A (FAES FABRICA ESPANOLA DE PRODU [ES]) 24 May 2000 (2000-05-24) cited in the application example 4	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 2007

Date of mailing of the international search report

01/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/053582

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ARTAIZ I ET AL: "Preclinical pharmacology of F-98214-TA a novel potent serotonin and norepinephrine uptake inhibitor with antidepressant and anxiolytic properties" PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 182, no. 3, 2005, pages 400-413, XP002402602 cited in the application figure 1 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/053582

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6518284	B2	11-02-2003	US 2002038031 A1	28-03-2002
EP 1002794	A	24-05-2000	AR 028805 A1	28-05-2003
			AU 757177 B2	06-02-2003
			AU 5936699 A	25-05-2000
			BR 9905634 A	26-09-2000
			CA 2288533 A1	18-05-2000
			CZ 9903995 A3	16-08-2000
			ES 2157148 A1	01-08-2001
			HR 990354 A2	30-06-2000
			HU 9904086 A2	28-11-2000
			JP 2000154176 A	06-06-2000
			KR 20000035525 A	26-06-2000
			NO 995643 A	19-05-2000
			PL 336607 A1	22-05-2000
			RU 2232753 C2	20-07-2004
			TR 9902839 A2	21-09-2000



No. 08-129404- -00000-0000

Fecha: 2008-12-04 16:38:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

10
A

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Eduar Nacano

Firma Responsable

Fecha 04-12-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

52

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN

REFERENCIA	Radicación No.	8 129404
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/053582
	Fecha inicio fase nacional	12/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	16084

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

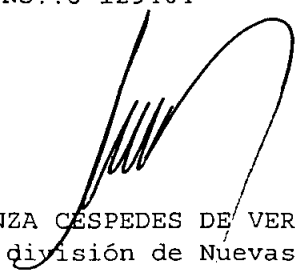
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 129404



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 DIC. 2008
adpall